1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TILDIEM 25 mg, poeder voor oplossing voor injectie
(diltiazemhydrochloride)

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Diltiazemhydrochloride 25 mg
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- paroxysmale junctionele tachycardie;
- snelle atriale fibrillatie en flutter.

Alvorens Tildiem 25 mg toe te dienen is een voorafgaandelijke E.C.G. noodzakelijk om de precieze diagnose van tachycardie vast te stellen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

- Behandeling van een aanval van junctionele tachycardie : 0,25 mg tot 0,30 mg/kg rechtstreeks intraveneus in te spuiten (in 1 tot 2 min).
  In deze indicatie wordt er in gemiddeld 87 % van de gevallen een sinusaal ritme bekomen.
- Snelle atriale fibrillatie en flutter : door een dosis van 0,25 tot 0,30 mg/kg rechtstreeks intraveneus in te spuiten (in 1 tot 2 min.) kan in gemiddeld 77% van de gevallen de hartfrequentie tot minder dan 100 slagen/minuut verlaagd worden.
- Bij bejaarden en bij patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie kunnen de plasmaspiegels van diltiazem verhoogd zijn. Het is aanbevolen om bijzonder attent te zijn voor de contra-indicaties en de gebruiksvoorzorgen en om in het bijzonder de hartfrequentie en het ECG strikt op te volgen in het begin van de behandeling.

- Kinderen : de veiligheid en de werkzaamheid van diltiazem werden niet bepaald bij kinderen. Zijn gebruik is dus niet aanbevolen bij kinderen (cf. rubriek 4.4.).

Gebruiksaanwijzing
Onmiddellijk vóór de I.V. injectie oplossen met 5 ml water voor injecties.

De bereide oplossing moet binnen de daaropvolgende 24 uur worden gebruikt.

4.3. Contra-indicaties

- Sick sinus syndroom, behalve bij aanwezigheid van een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Atrioventriculaire blok van de 2de of de 3de graad behalve bij aanwezigheid van een functionerende ventriculaire pacemaker.
- Ernstige bradycardie (minder dan 40 slagen per minuut).
- Patiënten met gekende accessoire bypass (Wolf-Parkinson-White syndroom of syndroom van kort PR interval) en die een atriale fibrillatie of flutter ontwikkelen, mogen geen diltiazem intraveneus toegediend krijgen.
- Arteriële hypotensie in associatie met een hypovolemie en/of een hartinsufficiëntie.
- Cardiogene shock.
- Linkerventrikelinsufficiëntie met longstase.
- Associatie met dantroleen (infusie) (zie rubriek 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).
- Overgevoeligheid voor diltiazem of voor één van de andere bestanddelen van dit geneesmiddel.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

- Een strikte controle is vereist bij patiënten met een verminderde linkerventrikelfunctie, een bradycardie of een atrioventriculaire blok van de 1ste graad aangetoond op ECG (risico op een verergering en in zeldzame gevallen op een volledige blok).

- In geval van cardiomegalie, hartinsufficiëntie of arteriële hypotensie (voor zover deze geen verband houdt met een hypovolemie en (of) met een hartinsufficiëntie – cf. rubriek 4.3. Contra-indicaties), mag de behandeling enkel worden toegediend in ziekenhuismilieu.

- Bij bejaarden en bij patiënten met een verstoorde lever- of nierfunctie kunnen de

plasmaspiegels van diltiazem verhoogd zijn. Het is aanbevolen om bijzonder attent te zijn voor de contra-indicaties en de gebruiksvoorzorgen en om in het bijzonder de hartfrequentie en het ECG strikt op te volgen in het begin van de behandeling.

- Kinderen : de veiligheid en de werkzaamheid van diltiazem werden niet bepaald bij kinderen. Zijn gebruik is dus niet aanbevolen bij kinderen.

- Anesthesie : vóór een algemene verdoving moet de anesthesist verwittigd worden dat de patiënt behandeld wordt met diltiazem. De afname van de contractiliteit, van de geleiding en van het automatisme van het hart, alsook de vasodilatatie die worden waargenomen met anesthetica, kunnen versterkt zijn door de calciumantagonisten. Omwille van het hypotensief effect van diltiazem, moet de gelijktijdige toediening van nitraten tijdens de anesthesie voorzichtig gebeuren (zie rubriek 4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

- Calciumantagonisten, zoals diltiazem, kunnen geassocieerd zijn met humeurswijzigingen, met inbegrip van depressie.

- Zoals andere calciumantagonisten, heeft diltiazem een inhiberend effect op de intestinale motiliteit. Daarom zal het met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die het risico lopen op de ontwikkeling van een intestinale obstructie.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Combinaties die tegenaangewezen zijn uit veiligheid :

- Dantroleen (infusie) : Letale ventriculaire fibrillatie wordt regelmatig waargenomen bij dieren na gelijktijdige intraveneuze toediening van verapamil en dantroleen. De combinatie van een calciumantagonist en dantroleen is daarom potentieel gevaarlijk (zie rubriek 4.3. Contra-indicaties).

Combinaties die gebruiksvoorzorgen vereisen :

- Lithium : risico op toename van de door lithium geïnduceerde neurotoxiciteit.

- Nitraten : toename van het hypotensief effect en lipothymieën (additie van vasodilaterende effecten).
  Bij alle patiënten die behandeld worden met calciumantagonisten, mogen nitraten enkel in progressief stijgende dosissen worden voorgeschreven.

- Theofylline : Stijging van de circulerende spiegels van theofylline.

- Alfa-antagonisten : Toename van het hypotensief effect.
De associatie met alfa-antagonisten kan hypotensie uitlokken of versterken. De combinatie van diltiazem met een alfa-antagonist mag alleen overwogen worden onder strikte monitoring van de bloeddruk.

- Amiodarone, Digoxine : Verhoogd risico op bradycardie :
Voorzichtigheid is vereist in geval van combinatie met diltiazem, in het bijzonder bij bejaarden of bij gebruik van hoge dosissen.
Risico op stijging van de digoxinespiegels.

- Bètablokkers : Mogelijkheid van ritmestoornissen (overdreven bradycardie, sinus arrest), stoornissen in de sino-atriale en atrio-ventriculaire geleiding en hartinsufficiëntie (synergie van effecten). Zulk een combinatie mag enkel gebeuren onder een strikte klinische en elektrocardiografische monitoring, in het bijzonder in het begin van de behandeling.

- Andere anti-aritmica :
Aangezien diltiazem anti-aritmische eigenschappen heeft, is het gelijktijdig voorschrijven met andere anti-aritmica (kinidine, disopyramide, lidocaïne en derivaten) niet aanbevolen omwille van de toename van cardiale bijwerkingen door additieve effecten. Deze combinatie mag enkel gebruikt worden onder een strikte klinische en elektrocardiografische monitoring.

- Carbamazepine : Stijging van de circulerende carbamazepinespiegels.
Het is aanbevolen om de plasmaspiegels van carbamazepine te meten en de dosis indien nodig aan te passen.

- Rifampicine en andere inductoren van leverenzymen :
Risico op daling van de plasmaspiegels van diltiazem na het starten van een therapie met rifampicine.
De patiënt moet nauwgezet worden opgevolgd bij het starten en stoppen van een behandeling met rifampicine.

- H_2-antihistaminica(cimetidine, famotidine, nizatidine en ranitidine) : Stijging van de plasmaspiegels van diltiazem.
De patiënten behandeld met diltiazem moeten nauwgezet worden opgevolgd in het begin en aan het einde van een behandeling met een H_2-antihistaminicum. Het kan nodig zijn om de dagdosis van diltiazem aan te passen.

- Ciclosporine : Stijging van de circulerende spiegels van ciclosporine.
Het is aanbevolen om de dosis van ciclosporine te verlagen, de nierfunctie te controleren, de

circulerende spiegels van ciclosporine te doseren en om de dosering aan te passen tijdens de associatie en na de stopzetting ervan.

- Anesthesie : De afname van de contractiliteit, van de geleiding en van het automatisme van het hart, alsook de vasodilatatie die worden waargenomen met anesthetica, kunnen versterkt zijn door de calciumantagonisten. Bij het gelijktijdig gebruik van halogene anesthetica en diltiazem, moet de dosering van diltiazem aangepast worden aan de hemodynamische respons. Een afname van de snelheid van decurarisatie zou waargenomen kunnen worden bij patiënten die tijdens de anesthesie gelijktijdig behandeld worden met diltiazem en curare.
  Het gelijktijdig gebruik van nitraten tijdens de anesthesie kan het hypotensief effect van diltiazem versterken (zie rubriek 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Algemene informatie om in acht te nemen :

- Omwille van de potentiële bijkomende effecten, zijn bijzondere aandacht en een nauwgezette titratie vereist bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diltiazem en andere producten waarvan bekend is dat ze effecten hebben op de hartcontractiliteit en/of op de hartgeleiding.

- Diltiazem wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Een matige stijging (minder dan het dubbele) van de plasmaconcentratie van diltiazem werd waargenomen bij de gelijktijdige toediening met een krachtigere CYP3A4 inhibitor. Diltiazem is ook een inhibitor van de CYP3A4 isovorm. De gelijktijdige toediening met andere CYP3A4 substraten kan leiden tot een stijging van de plasmaconcentratie van elk gelijktijdig toegediend geneesmiddel. De gelijktijdige toediening van diltiazem met een CYP3A4 inductor kan leiden tot een daling van de plasmaconcentratie van diltiazem.

- Benzodiazepines (midazolam, triazolam) : Diltiazem verhoogt op significante wijze de plasmaconcentraties van midazolam en triazolam en verlengt hun halfleven. Bijzondere voorzorg dient te worden besteed wanneer kortwerkende benzodiazepines, die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, worden voorgeschreven aan patiënten die diltiazem gebruiken.

- Corticosteroïden (methylprednisolon) : Inhibitie van het methylprednisolonmetabolisme (CYP3A4) en inhibitie van de P-glycoproteïne. De patiënt dient strikt te worden opgevolgd wanneer men een behandeling met methylprednisolon initieert. Een aanpassing van de dosis van methylprednisolon kan nodig zijn.

- Statines : Diltiazem is een CYP3A4 inhibitor en het is aangetoond dat het de AUC van bepaalde statines op significante wijze kan doen toenemen. Het risico op myopathie en op rhabdomyolyse, veroorzaakt door statines die gemetaboliseerd worden door CYP3A4, kan

verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik van diltiazem. Indien mogelijk, dient een statine, die niet door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd, te worden gebruikt, anders is een nauwlettende monitoring van de tekens en symptomen van een potentiële statinetoxiciteit noodzakelijk.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er bestaan zeer weinig gegevens over het gebruik van diltiazem bij zwangere patiënten. Studies uitgevoerd op bepaalde dierspecies (rat, muis, konijn) toonden een toxiciteit op de voortplantingsfunctie aan.
Om deze reden is de toediening van diltiazem niet aanbevolen bij zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden en die geen doeltreffende contraceptie gebruiken.

Diltiazem wordt in lage concentraties uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding dient te worden vermeden wanneer men dit geneesmiddel gebruikt.
Als het gebruik van diltiazem medisch noodzakelijk wordt geacht, moet er een alternatieve methode ingesteld worden om het kind te voeden.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Op basis van de gerapporteerde neveneffecten zoals duizeligheid (vaak) en malaise (vaak) kan het vermogen om voertuigen te besturen of machines te bedienen verstoord zijn. Er werden echter geen studies uitgevoerd.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen die hieronder worden vermeld, werden geklasseerd volgens systeem-orgaanklasse en volgens de CIOMS frequentie op basis van de volgende conventie :

Zeer vaak (≥ 1/10) ; Vaak (≥ 1/100, < 1/10) ; Soms (≥ 1/1000, < 1/100) ; Zelden (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Zeer zelden (< 1/10000) ; frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed en lymfestelselaandoeningen :
Frequentie niet bekend : Trombocytopenie.

Psychische stoornissen :
Soms : zenuwachtigheid, slapeloosheid.
Frequentie niet bekend : humeurswijzigingen (met inbegrip van depressie).

Zenuwstelselaandoeningen :
Vaak : hoofdpijn, duizeligheid.
Soms : syncope.
Frequentie niet bekend : extrapyramidaal syndroom.

Hartaandoeningen :
Vaak : atrioventriculaire blok (kan van eerste, tweede of derde graad zijn; een bundeltakblok kan optreden), palpitaties.
Soms : bradycardie.
Frequentie niet bekend : sino-atriale blok, congestieve hartinsufficiëntie.

Bloedvataandoeningen :
Vaak : flushing.
Soms : orthostatische hypotensie.
Frequentie niet bekend : vasculitis (met inbegrip van leukocytoplastische vasculitis).

Maagdarmstelselaandoeningen :
Vaak : constipatie, dyspepsie, gastralgie, misselijkheid.
Soms : braken, diarree.
Zelden : droge mond.
Frequentie niet bekend : tandvleeshyperplasie.

Lever- en galaandoeningen :
Soms : stijging van de leverenzymen (AST, ALT, LDH, ALP).
Frequentie niet bekend : hepatitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen :
Vaak : erytheem.
Zelden : urticaria.
Frequentie niet bekend : fotosensibiliteit (met inbegrip van lichenoïde keratosis op de aan de zon blootgestelde huidoppervlakten), angio-oedeem, rash, polymorf erytheem (met inbegrip van Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse), transpiratie, exfoliatieve dermatitis, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis (AGEP), occasioneel desquamatief erytheem al dan niet gepaard gaand met koorts.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen :
Frequentie niet bekend : gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen :
Zeer vaak : perifeer oedeem.
Vaak : asthenie/vermoeidheid, malaise.

4.9. Overdosering

In geval van overdosering kunnen bradycardie of een uitgesproken hypotensie waargenomen worden.

De voorgestelde corrigerende behandelingen zijn : atropine, glucagon of epinefrine.
In geval van ernstige bradycardie kan het tijdelijk gebruik van een pacemaker overwogen worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen :

TILDIEM 25 mg remt de transmembranaire calciuminflux ter hoogte van de myocardvezels en van de gladde spiervezels van de bloedvaten en vermindert zo de hoeveelheid intracellulair calcium die de contractiele eiwitten bereikt.
Ter hoogte van de atrioventriculaire knoop vermindert TILDIEM 25 mg de prikkelgeleidingssnelheid (Vmax), de amplitude van de trage actiepotentiaal, en de trage diastolische depolarisatiesnelheid. TILDIEM 25 mg verlengt de reactiveringsfase van het calciumkanaal en verlengt zo de refractaire periode in de AV knoop.

De studies die uitgevoerd werden met TILDIEM 25 mg bij de mens hebben de volgende eigenschappen aangetoond :

- werkzaam tegen junctionele aritmieën : vertraging van de geleiding ter hoogte van de atrioventriculaire knoop ;
- TILDIEM 25 mg heeft geen invloed op de intraventiculaire geleiding ;

Bij patiënten zonder stoornissen van de sinusfunctie werd geen significante verlenging van de sinusale recuperatietijd waargenomen.

- Een gunstige werking bij myocardischemie :

  . afname van het zuurstofverbruik,

  . opheffing van coronaire spasmen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Het distributiehalfleven van TILDIEM 25 mg na intraveneuze toediening bedraagt bij de mens 25 tot 30 minuten.
Diltiazem is voor 80-85 % gebonden aan eiwitten.
Het product wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever ; zijn belangrijkste actieve metaboliet is desacetyldiltiazem.
Het plasmatisch eliminatiehalfleven bedraagt ongeveer 3 u. Gemiddeld wordt slechts 3 % van de toegediende dosis teruggevonden in de urine onder de vorm van onveranderd diltiazem en 5% wordt teruggevonden onder de vorm van de actieve metaboliet.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Dierstudies toonden de aanwezigheid van embryotoxische en teratogene effecten bij de muis en de rat aan, hoewel dit niet werd waargenomen in een tweede studie bij de rat.
Er werden geen duidelijke aanwijzingen van teratogeniciteit waargenomen bij het konijn, maar er werd daarentegen een uitgesproken embryotoxiciteit waargenomen.
Er werden geen andere problemen waargenomen tijdens de algemene toxicologische studies.
Diltiazem had geen genotoxisch effect in een standaardbatterij van *in vitro* en *in vivo* studies.
Er werd geen carcinogeen effect waargenomen in de carcinogeniciteitsstudies die uitgevoerd werden bij de rat en de muis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen :

Mannitol

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Geen gegevens bezorgd.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.
De vervaldatum is aangegeven op de verpakkingen na het teken EX. (maand/ jaar). Het geneesmiddel is vervallen op de laatste dag van de aangegeven maand.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities
Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 1 injectieflacon met poeder voor oplossing voor injectie
Dozen met 6 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie
Dozen met 20 injectieflacons met poeder voor oplossing voor injectie.

6.6. Instructies voor gebruik, verwerking en verwijdering

Onmiddellijk vóór de I.V. injectie oplossen met 5ml water voor injecties.

6.7. Afleveringswijze

Dit geneesmiddel wordt afgeleverd op medisch voorschrift.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

sanofi-aventis Belgium
Culliganlaan 1C
1831 Diegem

8. FABRIKANT

SANOFI-WINTHROP INDUSTRIE of
180, rue Jean Jaurès
94702 Maisons-Alfort Cedex
Frankrijk

GLAXO WELLCOME PRODUCTION
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
Frankrijk

9. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE131792

10. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

12 Juni 1985 / ....

11. LAATSTE HERZIENING VAN DE TEKST

September 2010.

Datum van laatste goedkeuring van de tekst: mm/2010.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TILDIEM 25 mg, poudre pour solution injectable
(Chlorhydrate de diltiazem)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate de diltiazem 25 mg
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications therapeutiques

- tachycardie jonctionnelle paroxystique;
- fibrillation et flutter auriculaires rapides.

Avant l'administration du Tildiem 25 mg, un E.C.G. préalable est nécessaire pour établir le diagnostic précis de la tachycardie.

4.2. Posologie et mode d'administration

- Traitement d'une crise de tachycardie jonctionnelle : 0,25 mg à 0,30 mg/kg à injecter en intraveineuse directe (en 1 à 2 mn).
  Dans cette indication, un rythme sinusal est obtenu dans 87 % des cas en moyenne.

- Fibrillation et flutter auriculaires rapides : une dose de 0,25 à 0,30 mg/kg à injecter en intraveineuse directe (en 1 à 2 mn) permet de ralentir la fréquence cardiaque en dessous de 100 battements/minute dans 77 % des cas en moyenne.

- Chez les sujets âgés et patients avec fonction hépatique ou rénale altérée, les concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être augmentées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi et d'exercer une surveillance étroite en particulier de la fréquence cardiaque et de l'ECG en début de traitement.

- Enfants : la sécurité et l'efficacité du diltiazem chez les enfants n'ont pas été établies. Son usage n'est donc pas recommandé chez les enfants (cf. section 4.4.).

Mode d'emploi
A dissoudre extemporanément avant l'injection I.V. avec 5ml d'eau pour préparations injectables.

La solution préparée est à utiliser dans les 24 heures qui suivent.

4.3. Contre-indications

- Maladie du sinus, sauf en présence d'un pacemaker ventriculaire fonctionnant.
- Bloc auriculo-ventriculaire du 2e ou 3e degré, sauf en présence d'un pacemaker ventriculaire fonctionnant.
- Bradycardie sévère (moins de 40 battements par minute).
- Patients avec un bypass accessoire connu (syndrome de Wolf-Parkinson-White ou syndrome d'intervalle PR courte), et qui développent une fibrillation ou un flutter auriculaires ne peuvent pas recevoir du diltiazem par voie intraveineuse.
- Hypotension artérielle associée à une hypovolémie et/ou à une insuffisance cardiaque.
- Choc cardiogénique.
- Insuffisance ventriculaire gauche avec stase pulmonaire.
- Association avec dantrolène (perfusion) (voir 4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction).
- Hypersensibilité au diltiazem ou à l'un des autres constituants de ce médicament.

4.4. Mises en garde speciales et precautions d'emploi

- Une surveillance étroite est nécessaire chez les patients présentant une fonction ventriculaire gauche réduite, une bradycardie ou un bloc auriculo-ventriculaire du 1er degré détectés à l'ECG (risque de majoration et rarement de bloc complet).

- En cas de cardiomégalie, d'insuffisance cardiaque ou d'hypotension artérielle (dans la mesure où celle-ci n'est pas liée à une hypovolémie et (ou) à une insuffisance cardiaque – cf. rubrique Contre-indications) le traitement ne doit être administré qu'en milieu hospitalier.

- Chez les sujets âgés et patients avec fonction hépatique ou rénale altérée, des augmentations des concentrations plasmatiques de diltiazem peuvent être observées. Il est recommandé d'être particulièrement attentif aux contre-indications et précautions d'emploi et d'exercer une surveillance étroite en particulier de la fréquence cardiaque et de l'ECG en début de traitement.

- Enfants : la sécurité et l'efficacité du diltiazem chez les enfants n'ont pas été établies. Son usage n'est donc pas recommandé chez les enfants.

- Anesthésie : avant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être informé que le patient est traité par diltiazem. La diminution de la contractilité, de la conduction et de l'automatisme cardiaques ainsi que la vasodilatation observés avec les anesthésiques peuvent être potentialisées par les antagonistes calciques. Au cours de l'anesthésie, suite à l'effet hypotenseur de diltiazem, l'utilisation simultanée de dérivés nitrés se fera avec prudence (voir rubrique 4.5. Interactions médicamenteuses et autres formes d'interaction).

- Les antagonistes calciques, tels que le diltiazem, peuvent être associés à des modifications d'humeur, y compris dépression.

- Comme d'autres antagonistes calciques, le diltiazem possède un effet inhibiteur sur la motilité intestinale. Pour cette raison il sera utilisé avec précaution chez des patients qui risquent de développer une obstruction intestinale.

4.5. Interactions avec d'autres medicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées par mesure de sécurité :

- Dantrolène (perfusion) : chez l'animal, des cas de fibrillation ventriculaire mortelle ont été régulièrement observés lors de l'administration de vérapamil et de dantrolène par voie I.V. L'association d'un antagoniste calcique et de dantrolène est donc potentiellement dangereuse (voir rubrique 4.3. Contre-indications).

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi :

- Lithium : risque d'augmentation de la neurotoxicité induite par le lithium.

- Dérivés nitrés : Augmentation de l'effet hypotenseur et lipothymies (addition des effets vasodilatateurs).
  Chez tous les patients traités par les antagonistes du calcium, la prescription de dérivés nitrés doit se faire à doses progressivement croissantes.

- Théophylline : Augmentation des taux circulants de théophylline.

- Alpha-antagonistes : Augmentation de l'effet hypotenseur.
  L'association avec des alpha-antagonistes peut provoquer ou renforcer une hypotension. Elle doit être envisagée uniquement sous une stricte surveillance de la pression artérielle.

- Amiodarone, Digoxine : Risque accru de bradycardie ; la prudence s'impose en cas d'association avec le diltiazem, particulièrement chez les sujets âgés ou lors d'emploi de fortes doses.
  Possibilité d'augmentation du taux de digoxine.

- Bêta-bloquants :
  Possibilité de troubles du rythme (bradycardie excessive, arrêt sinusal) troubles de la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et défaillance cardiaque (synergie des effets). Une telle association ne doit se faire que sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite, en particulier en début de traitement.

- Autres antiarythmiques :
  Le diltiazem ayant des propriétés antiarythmiques, sa coprescription avec d'autres anti-arythmiques (quinidine, disopyramide, lidocaïne et dérivés), n'est pas recommandée du fait de l'augmentation des effets indésirables cardiaques par effets additifs. Cette combinaison ne devrait être utilisée que sous surveillance clinique et électrocardiographique étroite.

- Carbamazépine : Augmentation des taux circulants de carbamazépine.
  Il est conseillé de mesurer les concentrations plasmatiques de carbamazépine et d'ajuster la dose si nécessaire.

- Rifampicine et autres inducteurs des enzymes hépatiques :
  Risque de diminution des taux plasmatiques du diltiazem après l'initiation d'un traitement à la rifampicine.
  Le patient doit être étroitement contrôlé à l'instauration et à l'arrêt d'un traitement par la rifampicine.

- Antihistaminiques H_2 (cimétidine, famotidine, nizatidine et ranitidine) : Augmentation des taux plasmatiques du diltiazem.
  Les patients traités par le diltiazem devraient être surveillés au début et en fin de traitement par un antihistaminique-H_2. Un ajustement de la dose journalière du diltiazem peut être nécessaire.

- Ciclosporine : Augmentation des taux circulants de ciclosporine.
  Il est recommandé de diminuer la dose de ciclosporine, de contrôler la fonction rénale, de doser les taux circulants de ciclosporine et d'adapter la posologie pendant l'association et après son arrêt.

- Anesthésie : la diminution de la contractilité, de la conduction et de l'automatisme cardiaques ainsi que la vasodilatation observées avec les anesthésiques peuvent être potentialisées par les antagonistes calciques. Lors de l'utilisation concomitante d'anesthésiques halogénés et de diltiazem, le dosage du diltiazem sera adapté à la réponse hémodynamique. Une réduction de la vitesse de décurarisation pourrait être observée chez des patients traités simultanément avec du diltiazem et du curare pendant l'anesthésie.
  L'utilisation concomitante de dérivés nitrés pendant l'anesthésie peut potentialiser l'effet hypotenseur du diltiazem (voir rubrique 4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

Informations générales à prendre en compte :

- A cause des effets additionnels potentiels, une attention particulière et une titration soigneuse sont nécessaires chez des patients traités concomitament par le diltiazemet autres produits connus de posséder des effets sur la contractilité et/ou la conduction cardiaque.

- Le diltiazem est métabolisé par le CYP 3A4. Une augmentation modérée (moins que le double) de la concentration plasmatique de diltiazem a été observée lors de co-administrations avec des inhibiteurs plus puissants de CYP 3A4. Le diltiazem est également un inhibiteur du CYP 3A4 isoforme. La co-administration avec d'autres substrats du CYP 3A4, peut aboutir à une augmentation de la concentration plasmatique de chaque médicament co-administré. La co-administration de diltiazem avec un inducteur du CYP 3A4 peut conduire à une diminution de la concentration plasmatique de diltiazem.

- Benzodiazépines (midazolam, triazolam) : Le diltiazem augmente de façon significative les concentrations plasmatiques de midazolam et de triazolam et prolonge leurs demi-vies. Une attention particulière doit être portée à la coprescription de diltiazem et de benzodiazépines à action courte, métabolisés par le CYP 3A4.

- Corticostéroïdes (méthylprednisolone) : inhibition du métabolisme de méthylprednisolone (CYP 3A4) et inhibition du P-glycoprotéine. Il est recommandé de surveiller le patient lorsqu'on initialise un traitement au méthylprednisolone. Un ajustement de la dose de

méthylprednisolone pourrait être nécessaire.

- Statines : Le diltiazem est un inhibiteur du CYP 3A4 et il a été démontré qu'il augmente de façon significative l'AUC de certaines statines. Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse dues à des statines qui sont métabolisées par le CYP 3A4 peut être augmenté lors de l'utilisation concomitante de diltiazem. Si possible l'utilisation d'une statine qui n'est pas métabolisée par le CYP 3A4 devrait être utilisée ensemble avec le diltiazem, autrement une surveillance étroite des signes et symptômes d'une toxicité potentielle de la statine est nécessaire.

4.6. Fécondité, grossesse et allaitement

Il y a très peu de données sur l'utilisation de diltiazem chez des patientes enceintes. Des études effectuées chez certaines espèces animales (rat, souris, lapin) ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction.
Diltiazem n'est donc pas recommandé chez la femme enceinte, ou susceptible de l'être et n'utilisant pas de contraception efficace.

Le diltiazem est retrouvé à des concentrations faibles dans le lait maternel.
L'allaitement lors d'un traitement par ce médicament est à éviter.
Si l'utilisation de diltiazem est considérée comme médicalement essentielle, une méthode alternative pour nourrir l'enfant doit être instaurée.

4.7. Effets sur l'aptitude a conduire des vehicules et a utiliser des machines

Sur base des effets indésirable rapportés tels que vertiges (fréquent) et malaise (fréquent), la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines peut être altérée. Toutefois, aucune étude n'a été faite

4.8. Effets indesirables

Les effets indésirables repris ci-dessous ont été classés par classe système-organe et par fréquence CIOMS en utilisant la convention suivante :

Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100) ; Rare (≥ 1/10000, < 1/1000) ; Très rare (< 1/10000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés dans un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Fréquence indéterminée : Thrombocytopénie.

Affections psychiatriques :

Peu fréquent : nervosité, insomnie.
Fréquence indéterminée : Troubles de l'humeur (y compris dépression), syndrome extrapyramidal.

Affections du système nerveux :

Fréquent : céphalées, étourdissements.
Peu fréquent : syncope.
Fréquence indéterminée : syndrome extrapyramidal.

Affections cardiaques :

Fréquent : bloc auriculoventriculaire (peut être du premier, deuxième ou troisième degré ; un bloc de branche peut survenir), palpitations.
Peu fréquent : bradycardie.
Fréquence indéterminée : bloc sino-auriculaire, insuffisance cardiaque congestive.

Affections vasculaires :

Fréquent : bouffées vasomotrices.
Peu fréquent : hypotension orthostatique.
Fréquence indéterminée : vascularite (y compris vascularite leucocytoclastique).

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : constipation, dyspepsie, gastralgies, nausées.
Peu fréquent : vomissements, diarrhée.
Rare : sécheresse de la bouche.
Fréquence indéterminée : hyperplasie gingivale.

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques (AST, ALT, LDH, ALP).
Fréquence indéterminée : hépatite.

Affections de la peau et du tissu sous-cutanée :

Fréquent : érythème.
Rare : urticaire.
Fréquence indéterminée : photosensibilité (y compris kératose lichenoïde à des endroits de la peau qui sont exposés au soleil), angio-œdème, rash, érythème polymorphe (y compris le syndrome de Steven-Johnson et nécrose toxique de l'épiderme), transpiration, dermatite exfoliative, exanthème pustulaire aigue généralisé (AGEP), occasionellement de l'érythème desquamatif fébrile ou non.

Affections des organes de reproduction et du sein :

Fréquence indéterminée : gynécomastie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration :

Très fréquent : œdème périphérique.
Fréquent : asthénie/fatigue, malaise.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, il peut être constaté des bradycardies ou une hypotension marquée.

Les traitements correcteurs proposés sont : l'atropine, le glucagon ou l'épinéphrine
En cas de bradycardie sévère, un entraînement électrosystolique temporaire peut être envisagé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques :

TILDIEM 25 mg freine l'entrée du calcium transmembranaire au niveau de la fibre musculaire myocardique et de la fibre musculaire lisse des vaisseaux et diminue ainsi la quantité de calcium intracellulaire atteignant les protéines contractiles.
Au niveau du nœud auriculo-ventriculaire, TILDIEM 25 mg réduit la vitesse de montée (Vmax), l'amplitude du potentiel d'action lent, et la vitesse de dépolarisation diastolique lente. TILDIEM 25 mg prolonge le temps de réactivation du canal calcique augmentant ainsi la période réfractaire nodale.

Les études réalisées chez l'homme avec TILDIEM 25 mg ont mis en évidence les propriétés suivantes :

- une action antiarythmique au niveau jonctionnel : ralentissement de la conduction au niveau du nœud auriculo-ventriculaire ;

- TILDIEM 25 mg n'a pas d'action au niveau de la conduction intra-ventriculaire ;

Chez le patient n'ayant pas de perturbation de la fonction sinusale, il n'a pas été observé d'allongement significatif du temps de récupération sinusale.

- Une action bénéfique dans l'ischémie myocardique :

. baisse de la consommation d'oxygène,

. levée du spasme coronarien.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Chez l'homme, après administration par voie intraveineuse, la demi-vie de distribution du TILDIEM 25 mg est de 25 à 30 minutes.

Le diltiazem est lié aux protéines dans la proportion de 80-85 %.
Le produit est essentiellement métabolisé par le foie, son principal métabolite actif est le désacétyldiltiazem.
La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 3 h. On ne retrouve dans les urines que 3 % en moyenne de la dose administrée, sous forme de diltiazem inchangé et 5 % sous forme de métabolite actif.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des expérimentations animales ont mis en évidence la présence d'effets embryotoxiques et tératogènes chez la souris et le rat, bien que ceci n'a pas été observé dans une deuxième étude chez le rat.
Aucune évidence claire de tératogénicité n'a été établie chez le lapin, mais par contre une embryotoxicité marquée a été observée.
Pas d'autres problèmes ne sont apparus lors des études toxicologiques générales.
Diltiazem était dépourvu de tout effet génotoxique lors d'une batterie standard d'études effectuées *in vitro* et *in vivo.*
Aucun effet carcinogène n'a été observé dans les études de carcinogénicité réalisées chez le rat et la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients :

Mannitol

6.2. Incompatibilités

Données non fournies.

6.3. Durée de conservation

3 ans.
La date de péremption est indiquée sur les conditionnements après la mention EX. (mois/année). Le médicament est périmé le dernier jour du mois indiqué.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes contenant 1 flacon de poudre pour solution injectable.
Boîtes contenant 6 flacons de poudre pour solution injectable.
Boîtes contenant 20 flacons de poudre pour solution injectable.

6.6. Précautions particulières d'éliminiation et manipulation

A dissoudre extemporanément avant l'injection I.V. avec 5ml d'eau pour préparations injectables.

6.7. Délivrance

La délivrance de ce médicament est soumise à la prescription médicale.

7. TITULAIRE DE L' AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

sanofi-aventis Belgium
Culliganlaan 1C
1831 Diegem

8. FABRICANT

SANOFI-WINTHROP INDUSTRIE ou
180, rue Jean Jaurès
94702 Maisons-Alfort
France

GLAXO WELLCOME PRODUCTION
1, rue de l'Abbaye
76960 Notre Dame de Bondeville
France

9. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE131792.

10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

12 juin 1985 / ……………

11. DERNIERE MISE A JOUR DU TEXTE

Août 2010.

Date d'approbation du texte : mm/2010.